

特集 「環境医学と神経系疾患」

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と環境要因

—筋萎縮性側索硬化症の既往歴および食習慣の分析—

眞野行生、柳本真市、高柳哲也

奈良県立医科大学神経内科

要約

ALSを対象に既往歴および食習慣を検討した。ALSでは外傷と上部消化器疾患が有意に高率にみられた。胃潰瘍や十二指腸潰瘍を主とする上部消化器疾患はALS発症前1年より5年以内に発症するのが多く、男性に多く、また紀伊半島中部の症例が多かった。外傷はALS発症6ヶ月以内に多くみられた。ALSでは従来の食習慣の傾向があり、紀伊半島中部で産出されるお茶などを多用している可能性が推測され、土壌と食物摂取との関連も推察された。胃潰瘍や十二指腸などの上部消化器疾患は食物の吸収への影響や、free radical 発生作用などとの関連が推察され、ALS発症あるいは進行の一つの要因であることを否定できなかった。

key words : amyotrophic lateral sclerosis, digestive disease, gastric ulcer, eating habits, trauma

はじめに

紀伊半島中央部の山間部では筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の高い発生率がみられ^{1) 2) 3)}、この中には頭髮中金属濃度の異常を呈する症例があることを報告してきた^{2) 3) 4)}。そのうちセレンウム含量の低下は過酸化脂質などのfree radical の生成との関与が推測された。今回これらALSでの既往歴および食習慣を分析し、その成因における環境要因の解析を行った。

対象および方法

1) 既往歴

対象は奈良県立医科大学および関連病院へ通院するALS 116例平均年齢±標準偏差; 57.7±10.0歳 (男60例; 57.2±8.7歳、女56例; 58.3±11.3歳) を対象に、そのうち紀伊半島中部に生活の場を有するALSは87例 (男47例; 57.2±8.8歳、女40例; 56.5±11.9歳)、その他の地域に生活の場を有するALSは29例 (男13例; 57.0±8.7歳、女16例; 63.0±8.5歳) である。対照群は神経内科を受診

し、神経学的検査では異常を有しなく、主として紀伊半島中部に生活の場を有する200例、55.0±11.2歳 (男100例; 54.5±9.5歳、女100例; 55.4±12.8歳) である。ALS発症前の疾患とそれが発見された時期を比較検討した。なお全例に一般内科学的診察、神経学的診察を行った。さらに白内障などの目の疾患、頸部および腰部疾患、他の神経疾患などはその検索の程度の違いを考慮し今回の検討より除いた。

2) 食事調査

対象は紀伊半島中部に生活の場を有するALS58例、(平均年齢±標準偏差 60.0±10.5歳) と、正常対照群46例 (58.4±15.6歳) である。調査では発症前の1ヶ月間の食事内容を主食および40項目の副食などについてアンケート調査を本人あるいは主調理者に行った。食べる頻度と量について調査したが、今回の統計的処理は食べる頻度のみを比較検討した。

表1 ALS群と対照群での既往歴と比較

	ALS	control	
cases	116	200	
age(M±SD)	57.7±10.0	55.0±11.2	
M/F	60/56	100/100	
past & present complications(%)			X ² statistics
upper GI	24.1	14.0	p<0.05
lower GI	15.2	14.5	n.s.
liver,pancreas	10.7	10.0	n.s.
circulatory	25.0	23.0	n.s.
respiratory	13.4	9.5	n.s.
urinary	3.6	9.0	n.s.
genital	16.1	11.5	n.s.
DM	3.6	5.5	n.s.
endocrine	8.9	3.0	n.s.
ENT	7.2	10.0	n.s.
trauma,fracture	19.0	10.0	p<0.05
immunological	3.6	0.5	n.s.

n.s. : not significance statistically

別刷請求宛先: 眞野行生

〒634 橿原市四条町840 奈良県立医科大学神経内科学講座

Reprint Requests to Yukio Mano, Department of Neurology, Nara Medical University, 840 Shijocho, Kashihara, Nara 634 Japan

結果

1) 既往歴

病気になる前に罹患した疾患をALS群と対照群で検討すると、ALS群に頻度が高かった疾患順では、循環器疾患、上部消化器疾患、外傷、生殖器疾患、下部消化器疾患、呼吸器疾患の順であり、対照群では循環器疾患、下部消化器疾患、上部消化器疾患、生殖器疾患の順であり、ALS群では上部消化器疾患、外傷の頻度が有意に高かった(表1)。

上部消化器疾患と外傷について、ALS発症年代と発症より何年前にそれに罹患したかを検討した。上部消化器疾患では、発症年齢が70歳では7.1%、60歳代では17.8%、50歳代では28.1%、40歳代では36.4%と年齢が若い程高率であった。この傾向は男性でよりはっきりしていた。30歳代発症ALS例は全例女性であり上部消化器疾患には罹患していなかった(表2)。ALS発症より1年前までに上部消化器疾患を呈したのは全体の8.0%にすぎなかったが1年より5年以内では上部消化器疾患を呈したもののうち60.0%をしめていた。上部消化器疾患に罹患したALSの74.1%は胃潰瘍と十二指腸潰瘍であった。そのうち29.6%の症例が胃又は十二指腸の手術をうけていた。紀伊半島中部症例では26.4%に、それ以上の症例では17.2%に上部消化器疾患を認めた。

表2 ALSと上部消化器疾患の既往

上部消化器疾患を呈した2例の発生時期は不明であり統計より省いた
発症よりどれ程(a年)前に上部消化器疾患に罹患しているか

	a <0.5	0.5 <a <1	1 <a <5	5 <a <10	10 <a	計	各年代での比率
30歳代 発症 n=3	0	0	0	0	0	0	(0%)
40歳代 n=22	0	0	4	0	3	7	(31.8%)
50歳代 n=32	0	2	7	0	0	9	(28.1%)
60歳代 n=45	0	0	4	2	2	8	(17.8%)
70歳代 n=14	0	0	0	1	0	1	(7.1%)
計	1	2	15	3	5	26	
	0%	8.0%	60.0%	12.0%	20.0%		

外傷については、発症より1年前に外傷をうけているのは31.8%にもおよんでいた。特に発症より6ヶ月前に外傷をうけているのがほとんどであった。また、1年より5年以内に外傷をうけている比率も5年より10年以内にうけている比率の約2.5倍であった(表3)。紀伊半島

中部症例では21.8%、その他のALS群では10.3%に外傷を認めた。

表3 ALS群と外傷の既往

発症よりどれ程(a年)前に外傷を受けているか

	a <0.5	0.5 <a <1	1 <a <5	5 <a <10	10 <a	計	各年代での比率
30歳代 発症 n=3	1	0	0	0	0	1	(33.3%)
40歳代 n=22	2	0	0	1	2	5	(22.7%)
50歳代 n=32	2	1	3	0	2	8	(25.0%)
60歳代 n=45	0	0	2	1	4	7	(15.6%)
70歳代 n=14	1	0	0	0	0	1	(7.1%)
計	6	1	5	2	8	22	
	27.3%	4.5%	22.7%	9.1%	36.4%		

2) 食事調査

食事の各種類での10日間で食べる回数の比較では、ALS群と対照群の比較では、ALSでご飯を食べる回数が高く、パンは少なく、漬物、吸い物、茶をとる回数は高く、ハム・ソーセージ、りんご・ももなどをとる回数は低い傾向がみられた。これを週3~4回以上食べる頻度でのALS群と対照群の比較では、ALS群ではハム・ソーセージおよびりんご・ももなどの摂取で統計学的に有意に低かった(X²検定、p<0.05)(表4)。また7例のALS群、5例の対照群で茶がゆの習慣が認められた。

表4 ALS群と対照群での食習慣の比較 矢印は10日間での摂取頻度が1回以上差がみられた食物につけられた。

	10日で食べる回数		週3-4回以上食べる 率での比較(χ^2 検定)
	ALS (58cases)	control (46cases)	
ごはん	36.3 ↑	27.2	n.s.
パン	4.0 ↓	5.7	n.s.
めん類	1.45	1.30	n.s.
1 牛肉	2.59	2.95	0.29 n.s.
2 豚肉	1.67	1.97	0.06 n.s.
3 肉の脂身部分	0.69	0.67	0.49 n.s.
4 ハム・ソーセージ	1.17 ↓	2.26	8.37 p<0.01 ALS<control
5 鶏肉	1.78	2.23	1.39 n.s.
6 レバー (きも)	0.76	0.80	0.53 n.s.
7 卵	5.52	6.41	0.46 n.s.
8 牛乳	4.50	5.27	1.69 n.s.
9 ヨーグルト	0.75	1.59	2.68 n.s.
10 チーズ	1.63	1.65	0.28 n.s.
11 バター	1.71	2.05	1.65 n.s.
12 マーガリン	3.10	3.35	0.10 n.s.
13 フライ・てんぷら類	2.95	2.56	0.002 n.s.
14 野菜いため	2.98	2.60	0.68 n.s.
15 植物油	5.01	5.05	2.30 n.s.
16 海の新鮮な魚	4.28	3.69	0.91 n.s.
17 海の干し魚	3.26	3.01	0.50 n.s.
18 川魚	0.52	0.30	2.28 n.s.
19 かまぼこ	2.40	1.80	0.19 n.s.
20 葉が青い野菜	6.20	5.32	0.58 n.s.
21 ニンジン、カボチャ	3.81	3.92	0.73 n.s.
22 トマト	3.14	3.71	0.34 n.s.
23 マヨネーズ	3.03	2.99	2.89 (p<0.1)
24 キャベツ、白菜など	6.71	5.77	0.15 n.s.
25 きのご類	3.25	3.51	0.48 n.s.
26 いも類	3.69	3.84	0.08 n.s.
27 海藻	5.55	4.93	0.44 n.s.
28 つけ物	9.45 ↑	8.09	1.88 n.s.
29 佃煮類	3.36	2.89	0.002 n.s.
30 煮豆	2.80	2.88	0.01 n.s.
31 豆腐	5.13	4.72	1.07 n.s.
32 味噌汁	6.88	6.81	0.06 n.s.
33 吸い物	3.15 ↑	2.05	1.54 n.s.
34 ミカン類	5.13	4.96	0.61 n.s.
35 りんご、ももなど	3.84 ↓	6.05	4.87 P<0.05 ALS<control
36 菓子類	3.78	3.47	0.31 n.s.
37 コーラ、ジュース	2.43	1.55	0.89 n.s.
38 コーヒー	5.88	6.43	1.67 n.s.
39 紅茶	1.13	1.24	0.10 n.s.
40 茶 (ゆのみ茶わん)	17.73 ↑	15.24	0.42 n.s.

考察

紀伊半島中部にはALSの多発地帯があることは1977年八瀬の報告があり、私達の初期の調査さらには最近の再調査でも確認されている^{1) 2) 3)}。これらのALSを中心に既往歴の検討を行い、対照群より有意に高い値を呈したのは、上部消化器疾患と外傷であった。

外傷に関してはALSで有意に高い値である報告は多い^{5) 6) 7)}。外傷の内容を検討すると消化器疾患とかなり異なった発症時期の分布を呈していた。ALS発症より1年以内の外傷は高率であったが、特に半年以内には、高い発生率であった。これはALS発症の自覚症状がないが、軽度の脱力のため転倒などにより外傷をおこしている可能性は否定できなかった。しかし逆にALS発症前に受ける外傷がALS発症のrisk factor あるいは進行要因であることも否定できなく、その場合には6ヶ月以内の外傷が特に問題になると考えられた。ALS発症10年より前に受ける外傷の比率も高かったが、その受傷時年数の分布は極めて広く、また高齢者が古い外傷によりかかっている傾向もうかがわれ、ALS発症に直接的に関連ないかとも考えられた。

外傷をうけると、それに対する防御機構が働き、過酸化脂質などのfree radical が発生するといわれている⁸⁾。これが逆に神経系で障害をひきおこす可能性や、外傷が、血液脳関門に影響を与えている可能性は考えられる。

上部消化器疾患は、外傷に比較して、ALS発症1年から5年以内に罹患しているのが多数に及んでいた。ALS発症に環境要因が影響するならば、発症数年前に上部消化器での吸収過程に変化をきたし、その影響が数年かけて徐々に及ぶことも推測される。あるいは胃・十二指腸潰瘍の出血によるヘモグロビンは過酸化脂質の発生のtrigger になることは知られており^{8) 9)}、これが中枢神経系の血液脳関門に影響し、過酸化脂質自身が、あるいは毒性物質が中枢神経系に入るとも推測される。過酸化脂質を分解するglutathione peroxidase に重要な働きをするセレンウム^{10) 11)} が紀伊半島中部ALSでは相対的に低く⁴⁾、産生された過酸化脂質を分解できにくい機構^{10) 11)} がALSに存在する可能性も考えられる。ALS発症と胃切除との関連が論議されたことがあったが^{12) 13)}、胃潰瘍や十二指腸潰瘍などとの関連が述べられた報告は少ない。

上部消化器疾患は若年発症のALSに多いことは、若年発症ALSの発症にはよりactive な発症要因が必要なことを示唆している¹⁴⁾。逆に高齢発症ALSにはaging の要因が入り⁵⁾ いわゆるrisk factor のしめる比率が低下するのかもしれない。

紀伊半島中部のALSは山間部に多くみられる。これは近藤らの報告と一致している⁵⁾。これらの山間部には金属鉱山が散在し、また茶がゆなどの習慣がある。またALSでは、ハム・ソーセージなどを摂取する比較的新しい型の食習慣が乏しく、漬物、吸い物、お茶などを頻用し、りんご・ももなどの果物の摂取が少ない傾向がうかがわれた。これはかつてエンゲル係数が高い人にALSの発生が高いといわれたことを示唆するとも思えた⁵⁾、また紀伊半島中部にはお茶を多く産出し、そのお茶を多量に摂取している可能性も示唆され、土壌と食物摂取との関連も推察された。この地域での食習慣が上部消化器疾患をひきおこしやすいのに関連し、上部消化器疾患により金属を含む食物の吸収が変わり、体内金属などのバランスに変化をひきおこしている可能性がある。

文献

- 1) 八瀬善郎：紀伊半島およびGuam における筋萎縮性側索硬化症、神経進歩21: 329-339, 1977
- 2) Mano Y, Takayanagi T et al: Mercury content of hair in amyotrophic lateral sclerosis. ALS: New Advances in Toxicology and Epidemiology. Clifford Rose F(ed): Smith Gordon and Comp, London, 1990 pp225-231
- 3) 眞野行生、高柳哲也、他：頭髮中水銀濃度と筋萎縮性側索硬化症 臨床神経 29: 844-847, 1989
- 4) 眞野行生、高柳哲也、他：筋萎縮性側索硬化症と水銀濃度 臨床神経 30: 1275-1277, 1990
- 5) Kondo K, Minowa M: Epidemiology of motor neuron disease in Japan: declining trends of the mortality rate. Amyotrophic lateral sclerosis Tsubaki T & Yase Y, (eds): Elsevier Science Pub, Amsterdam, 1988, pp11-16
- 6) Kondo K, Tsubaki T: Case-control studies of motor neuron disease. Association with mechanical injuries. Arch Neurol 38: 220-226, 1981
- 7) Kurtzke JF: Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases, Advances in Neurology, Vol 56, ed by Rowland LP, Raven Press, New York, 1991, pp245-270
- 8) 大柳善彦：スーパーオキシドと医学 共立出版 1981
- 9) 大西鐘寿、伊藤進、他：ビリルビン、活性酸素、中野稔、浅田浩二、大柳善彦編、共立出版、東京、1988、pp353-364
- 10) Rotruck JT, Pope AL et al: Selenium: Biochemical roles as a component of glutathione peroxidase. Science 179;

588- 590, 1972

- 11) Flohe L, Gunzler WA et al: Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Letters* 32: 132- 134, 1973
- 12) 眞野行生：ALSと金属。臨床神経、31: 1322、1991
- 13) Kondo K: Does gastrectomy predispose to amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 36: 586- 587, 1979
- 14) Kniffen JC, Quick DT: Neuromuscular disorders following gastric resection. *Arch Intern Med* 124: 336- 340, 1969
- 15) 村上信之：高齢発症筋萎縮性側索硬化症：合併症
日医ニュース 718: 10、1991